

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : G01N 33/68	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/67031 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. November 2000 (09.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/01217 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. April 2000 (15.04.00) (30) Prioritätsdaten: 199 19 982.5 30. April 1999 (30.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): PE DIAGNOSTIK GMBH [DE/DE]; Heinrich-Heine-Strasse 5, D-09557 Flöha (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BITTERLICH, Norman [DE/DE]; Josephinenstrasse 12, D-09113 Chemnitz (DE). LÖSER, Thomas [DE/DE]; Funkenbergstrasse 17, D-04105 Leipzig (DE). (74) Anwalt: SEERIG & HÜBNER; Am Alten Bad 6, D-09111 Chemnitz (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD OF DETERMINING OSTEOPOROTIC PROCESSES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ERMITTLUNG OSTEOPOROTISCHER PROZESSE (57) Abstract <p>The aim of the invention is to provide a method that allows to determine osteoporotic processes at a reduced physical strain on the patient and with a reduced number of steps required for measuring and analysis. To this end, parameters are determined from the serum or the urine that are associated with the bone density loss and that are known as bone markers. Said parameters are used to determine the osteoporotic processes. According to the inventive method a) the laboratory data of at least three bone markers are measured and are saved as a data block; b) said measured values are standardized with respect to known reference ranges; c) the standardized measured values are processed with a classification algorithm; and d) the result of the classification algorithm is output as an evaluating statement with respect to the osteoporotic processes.</p> (57) Zusammenfassung <p>Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Ermittlung osteoporotischer Prozesse zu finden, bei dem die körperliche Belastung des Patienten und der technische Meß- und Analyseaufwand verringert sind. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß aus Serum oder aus Urin im Labor Parameter ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und als Bonemarker bekannt sind, zur Ermittlung von osteoporotischen Prozessen verwendet werden, wobei (a) Laborwerte von mindestens drei Bonemarkern gemessen und als Datenblock abgelegt werden; (b) die Meßwerte bezüglich bekannter Referenzbereiche normiert werden; (c) die normierten Meßwerte mit einem Klassifikationsalgorithmus verarbeitet werden; (d) das Ergebnis des Klassifikationsalgorithmuses als bewertende Aussage zu osteoporotischen Prozessen ausgegeben ist.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Ermittlung osteoporotischer Prozesse

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung osteoporotischer Prozesse.

Mit zunehmendem Alter nimmt im Wechselspiel von Knochenabbau- und Knochenaufbauprozessen der Verlust an Knochensubstanz zu. Im Allgemeinen kann dieser Verlust durch Lebensweise und Ernährung derart ausgeglichen werden, daß es zu keiner Einschränkung der Lebensqualität kommt. Ein überdurchschnittlicher Verlust (Osteoporose) führt jedoch zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen und erhöhtem Knochenbruchrisiko, so daß eine Behandlung notwendig wird. Zur Beschreibung der Knochendichte müssen Knochendichtemessungen (Osteodensitometrie) durchgeführt werden. Mit Methoden der Photonenabsorption bzw. der Computertomographie erfolgt die Messung der Knochenmineraldichte an der Speiche (Radius), am Oberschenkelknochen (Femur) oder an der Lendenwirbelsäule (Vertebra lumbalis). Allgemein anerkannte, alters- und geschlechtsspezifische Grenzwerte erlauben eine Zuordnung der konkreten Meßwerte zur osteoporotischen oder zur nichtosteoporotischen Situation. Die osteodensitometrischen Methoden erfüllen die Anforderungen an ein Screening-Verfahren nicht. Sie haben sich bislang - trotz aller Einschränkungen aufgrund fehlender Alternativen - lediglich in der Überwachung etabliert. Die Methoden sind aufwendig, mit außergewöhnlichen Belastungen für den Patienten verbunden und als nichtstandardisierte Verfahren in den Ergebnissen nicht vergleichbar. Zudem kann eine einzige Messung ohne einen individuellen Bezugswert den Status nicht ausreichend erfassen.

Um im Screening-Verfahren die aufwendigen osteodensitometrischen Messungen zu umgehen, werden Indikatoren aus dem Zellanteil, aus der organischen Matrix oder aus den anorganischen Knochenbestandteilen

zur Erfassung von osteoporotischen Prozessen (Bonemarker) gesucht, die einfacher zu ermitteln sind. Die Hoffnungen haben sich bislang nicht erfüllt. Die Bonemarker sind als Einzelwerte zu unspezifisch.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Ermittlung osteoporotischer Prozesse zu finden, bei dem die körperliche Belastung des Patienten und der technische Meß- und Analyseaufwand verringert sind.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß aus Serum oder aus Urin im Labor Parameter ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und als Bonemarker bekannt sind, zur Ermittlung von osteoporotischen Prozessen verwendet werden, wobei

- a) Laborwerte von mindestens drei Bonemarkern M_1, \dots, M_K ($K \geq 3$) gemessen und als Datenblock abgelegt werden;
- b) die Meßwerte bezüglich bekannter Referenzbereiche, die auf Referenzwerte für osteoporotische und nichtosteoporotische Prozesse basieren und aufgrund theoretischer Annahmen oder aufgrund verfügbaren Datenmaterials bekannt sind, auf Wertbeschränkungen nach unten (R_u) bzw. nach oben (R_o), zwischen denen die Meßwerte zu erwarten sind, $R_u \leq M \leq R_o$, normiert werden;

$$M^*_k = \frac{M_k - R_{u,k}}{R_{o,k} - R_{u,k}} \quad (k=1, \dots, K)$$

- c) die normierten Meßwerte mit einem Klassifikationsalgorithmus KA verarbeitet werden, der sich aus den Referenzwerten mit allgemein üblichen Methoden der Klassifikation aufstellen läßt, indem der Datenblock als Eingangsgrößen für den Klassifikationsalgorithmus verwendet werden

$$OS = KA (M^*_1 \dots M^*_K) \text{ und}$$

- d) das Ergebnis des Klassifikationsalgorithmuses als bewertende

Aussage zu osteoporotischen Prozessen ausgegeben wird, wobei

$OS > 1$ osteoporotische Prozesse anzeigt;

$1 \geq OS \geq 0$ osteoporotischer Prozeß auf Auffälligkeiten hinweist, die eine weitere Analyse erfordern, wobei größere Werte deutlicher auf osteoporotische Prozesse hinweisen als kleiner Werte;

$0 > OS$ osteoporotische Prozesse ausgeschlossen sind.

Möglich ist es, daß alterungsabhängige, geschlechtsabhängige oder methodenabhängige Referenzwerte benutzt werden.

Im folgenden Ausführungsbeispiel wird die Erfindung näher erläutert.

Als Bonemarker werden Osteocalcin (Oc), Parathormon (PTH) und Alkalische Posphatase (AP) genutzt. Für diese Bonemarker sind methodenabhängig folgende Referenzbereiche bekannt

(vgl.: Froreich, A. u.a.: Analysenverzeichnis - Mikrobiologische Diagnostik - Klinische Indikatoren. Hamburg 1996).

Bonemarker	Ru	Ro
PTH	10 ng/l	65 ng/l
AP (männlich)	70 U/l	175 U/l
AP (weiblich)	55 U/l	170 U/l
Oc (männlich)	-	13 ng/l
Oc (weiblich)	-	11 ng/l

Es folgen die Arbeitsschritte:

a) die ermittelten Meßwerte von 3 Patienten werden jeweils in einem Datenblock zusammengefaßt:

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	Ocin ng/l	PTH in ng/l	AP in U/l
990137	weiblich	57	10,45	34,5	105
990156	männlich	63	12,98	45,6	180
990201	weiblich	68	9,35	23,4	195

b) Die Meßwerte werden bezüglich der bekannten Referenzbereiche unter Beachtung des Geschlechtes normiert:

$$(M^*_k = \frac{M_k - R_{u,k}}{R_{n,k} - R_{u,k}}).$$

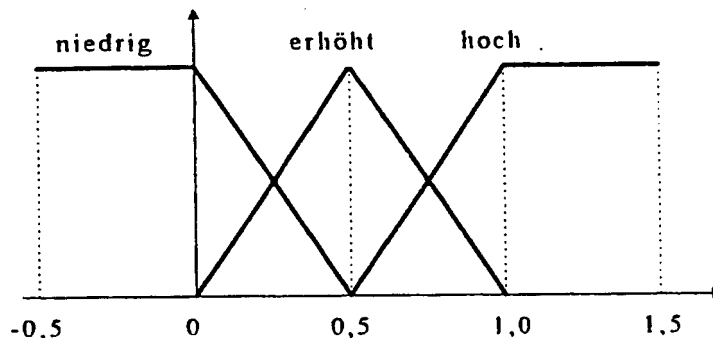
Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	Ocin ng/l	PTH in ng/l	AP in U/l
990137	weiblich	57	0,95	0,45	0,48
990156	männlich	63	1,00	0,65	1,05
990201	weiblich	68	0,85	0,24	1,22

Als Klassifikationsalgorithmus wird ein Fuzzy-System mit folgender Konfiguration genutzt:

Eingangsgrößen

Variable	Terme		
normierter Oc-Wert	niedrig	erhöht	hoch
normierter PTH-Wert	niedrig	erhöht	hoch
normierter AP-Wert	niedrig	erhöht	hoch

Die Fuzzifizierung der Eingangsgrößen erfolgt einheitlich mittels Dreiecksfunktion im Bereich -0,5 bis 1,5.



Die Freiheitsgrade des Systems liegen in der Festlegung dieser Dreiecksfunktion. Durch Änderungen aufgrund der Ergebnisanpassung an Patientendaten mit bekannten Status können die Zahlenwerte der Ausgangsvariablen verändert werden, ohne die prinzipielle Reihenfolge wesentlich zu beeinflussen.

Die Ausgangsgröße ist eine Singleton-Variable mit den Termen „keine“ (-1), „geringe“ (0), „deutliche“ (1) und „sichere“ (2)

Anzeichen für osteoporotische Prozesse.

Das Regelwerk besteht aus 27 Regeln der folgenden Form. Die Verknüpfung erfolgt nach Max-Min-Methode.

Eingang 1	Eingang 2	Eingang 3	Ausgang
niedrig	niedrig	niedrig	keine
niedrig	niedrig	erhöht	keine
niedrig	niedrig	hoch	geringe
niedrig	erhöht	niedrig	keine
niedrig	erhöht	erhöht	geringe
niedrig	erhöht	hoch	geringe
niedrig	hoch	niedrig	geringe
niedrig	hoch	erhöht	geringe
niedrig	hoch	hoch	deutliche
erhöht	niedrig	niedrig	keine
erhöht	niedrig	erhöht	geringe
erhöht	niedrig	hoch	geringe
erhöht	erhöht	niedrig	geringe
erhöht	erhöht	erhöht	geringe
erhöht	erhöht	hoch	deutliche
erhöht	hoch	niedrig	geringe
erhöht	hoch	erhöht	deutliche
erhöht	hoch	hoch	deutliche
hoch	niedrig	niedrig	geringe
hoch	niedrig	erhöht	geringe
hoch	niedrig	hoch	deutliche
hoch	erhöht	niedrig	geringe
hoch	erhöht	erhöht	deutliche
hoch	erhöht	hoch	deutliche
hoch	hoch	niedrig	deutliche
hoch	hoch	erhöht	deutliche
hoch	hoch	hoch	sicher

Für die Defuzzifizierung wird die übliche Schwerpunktmethod
verwendet.

- c) Setzt man die normierten Werte in das Fuzzy-System ein, erhält man folgende Ausgangswerte:

Pat.-Nr.	Ausgangswert
----------	--------------

990137	0,85
--------	------

990156	1,14
--------	------

990201	0,60
--------	------

- d) Für die Aussage bezüglich des osteoporotischen Prozesses lassen sich folgende Bewertungen ableiten:

Pat.-Nr.	Bewertung
----------	-----------

990137	deutliche Anzeichen
--------	---------------------

990156	sichere Anzeichen
--------	-------------------

990201	zwischen geringen und deutlichen Anzeichen
--------	--------------------------------------------

Für eine konkrete Entscheidung können die Patienten 990137 und 990201 verglichen werden, wobei das Ergebnis des ersten Patienten auffälliger für osteoporotische Prozesse als das Ergebnis des zweiten Patienten ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung osteoporotischer Prozesse, dadurch gekennzeichnet, daß aus Serum oder aus Urin im Labor Parameter ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und als Bonemarker bekannt sind, zur Ermittlung von osteoporotischen Prozessen verwendet werden, wobei

a) Laborwerte von mindestens drei Bonemarkern M_1, \dots, M_K ($K \geq 3$) gemessen und als Datenblock abgelegt werden;

b) die Meßwerte bezüglich bekannter Referenzbereiche, die auf Referenzwerte für osteoporotische und nichtosteoporotische Prozesse basieren und aufgrund theoretischer Annahmen oder aufgrund verfügbaren Datenmaterials bekannt sind, auf Wertbeschränkungen nach unten (R_u) bzw. nach oben (R_o), zwischen denen die Meßwerte zu erwarten sind, $R_u \leq M \leq R_o$, normiert werden;

$$M^*_k = \left(\frac{M_k - R_{u,k}}{R_{o,k} - R_{u,k}} \right) \quad (k=1, \dots, K)$$

c) die normierten Meßwerte mit einem Klassifikationsalgorithmus KA verarbeitet werden, der sich aus den Referenzwerten mit allgemein üblichen Methoden der Klassifikation aufstellen läßt, indem der Datenblock als Eingangsgrößen für den Klassifikationsalgorithmus verwendet werden

$OS = KA(M^*_1, \dots, M^*_K)$ und

d) das Ergebnis des Klassifikationsalgorithmuses als bewertende Aussage zu osteoporotischen Prozessen ausgegeben wird, wobei

$OS > 1$ osteoporotische Prozesse anzeigt

$1 \geq OS \geq 0$ osteoporotischer Prozeß auf Auffälligkeiten hinweist, die eine weitere Analyse erfordern, wobei größere Werte deutlicher auf osteoporotische

- 8 -

Prozesse hinweisen als kleinere Werte;
0>OS osteoporotische Prozesse ausgeschlossen sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Referenzwerte altersabhängig sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Referenzwerte geschlechtsabhängig sind.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Referenzwerte methodenabhängig sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 00/01217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 12187 A (HORUS THERAPEUTICS) 25 April 1996 (1996-04-25) page 18, line 18 -page 21, line 8 page 35, line 18 -page 51, line 21 ---	1,5
A	WO 95 08115 A (OSTEOMETER) 23 March 1995 (1995-03-23) page 11, line 15 -page 15, line 12 page 24, line 12 -page 25, line 17 page 42, line 8 -page 48, line 13 ---	1
A	EP 0 557 663 A (DELMAS) 1 September 1993 (1993-09-01) page 4, line 23 -page 8, line 14 ---	1
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2000

Date of mailing of the international search report

06/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chen, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/DE 00/01217

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>GARNERO ET AL.: "Biochemical markers of bone turnover" ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA, vol. 27, no. 2, June 1998 (1998-06), pages 303-323, XP000938127 US cited in the application page 312, line 25 -page 319, line 12 -----</p>	1
A	<p>RIJS ET AL.: "Biochemical markers of bone turnover to monitor bone response to post menopausal hormone replacement therapy" OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, vol. 5, no. 4, 1995, pages 276-280, XP000955635 page 277, left-hand column, line 8 -page 279, left-hand column, line 3; figures 1,2; tables 1,2 -----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01217

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9612187 A	25-04-1996	AU 1837495 A US 5769074 A	06-05-1996 23-06-1998
WO 9508115 A	23-03-1995	AU 7652194 A EP 0742902 A JP 9509736 T	03-04-1995 20-11-1996 30-09-1997
EP 557663 A	01-09-1993	AT 152525 T DE 69219451 D DE 69219451 T ES 2103906 T JP 3053503 B JP 6078788 A US 6004765 A	15-05-1997 05-06-1997 23-10-1997 01-10-1997 19-06-2000 22-03-1994 21-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01217

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N33/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 12187 A (HORUS THERAPEUTICS) 25. April 1996 (1996-04-25) Seite 18, Zeile 18 -Seite 21, Zeile 8 Seite 35, Zeile 18 -Seite 51, Zeile 21 ---	1,5
A	WO 95 08115 A (OSTEOMETER) 23. März 1995 (1995-03-23) Seite 11, Zeile 15 -Seite 15, Zeile 12 Seite 24, Zeile 12 -Seite 25, Zeile 17 Seite 42, Zeile 8 -Seite 48, Zeile 13 ---	1
A	EP 0 557 663 A (DELMAS) 1. September 1993 (1993-09-01) Seite 4, Zeile 23 -Seite 8, Zeile 14 ---	1
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patendaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chen, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GARNERO ET AL.: "Biochemical markers of bone turnover" ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA, Bd. 27, Nr. 2, Juni 1998 (1998-06), Seiten 303-323, XP000938127 US in der Anmeldung erwähnt Seite 312, Zeile 25 -Seite 319, Zeile 12 -----	1
A	RIJS ET AL.: "Biochemical markers of bone turnover to monitor bone response to post menopausal hormone replacement therapy" OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, Bd. 5, Nr. 4, 1995, Seiten 276-280, XP000955635 Seite 277, linke Spalte, Zeile 8 -Seite 279, linke Spalte, Zeile 3; Abbildungen 1,2; Tabellen 1,2 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01217

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9612187 A	25-04-1996	AU 1837495 A US 5769074 A	06-05-1996 23-06-1998
WO 9508115 A	23-03-1995	AU 7652194 A EP 0742902 A JP 9509736 T	03-04-1995 20-11-1996 30-09-1997
EP 557663 A	01-09-1993	AT 152525 T DE 69219451 D DE 69219451 T ES 2103906 T JP 3053503 B JP 6078788 A US 6004765 A	15-05-1997 05-06-1997 23-10-1997 01-10-1997 19-06-2000 22-03-1994 21-12-1999